

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009675

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/195, 33/00, A61P9/08, 9/00, 9/10, 25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/195, 33/00, A61P9/08, 9/00, 9/10, 25/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2004	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), REGISTRY (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JAGGER, Justin E. et al., Role of erythrocyte in regulating local O ₂ delivery mediated by hemoglobin oxygenation, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2001, Vol.280, pages H2833 to H2839, full text, particularly, page H2833, Abstract, Figs. 2, 3	1-7, 10-15, 34
X	Yasunobu HIRATA, "Koketsuatsu to NO", Igaku no Ayumi, 2003, Vol.204, No.9, pages 607 to 610, full text, particularly, page 607, Abstract	1-7
X	FULLERTON, Davis A. et al., Adenosine is a selective pulmonary vasodilator in cardiac surgical patients, CHEST, 1996, Vol.109, pages 41 to 46, full text, particularly, page 41, Abstract	1-7

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
24 September, 2004 (24.09.04)Date of mailing of the international search report
12 October, 2004 (12.10.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009675

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DIJI, A et al., The local effect of carbon dioxide on human blood vessels, Am. Heart J., 1960, Vol.60, pages 907 to 914, full text, particularly, page 907	1-7
X	AGRAWAL B. et al., Acute effects of bezafibrate on blood pressure and renal haemodynamics in SHR and WKY rats, Nephrol. Dial. Transplant, 1998, Vol.13, pages 333 to 339, full text, particularly, page 333, Abstract	1-7
X	SPRAGUE, Randy S. et al., Deformation-induced ATP release from red blood cells requires CFTR activity, American Journal of Physiology, 1998, Vol.275, pages H1726 to H1732, full text, particularly, page H1726, Abstract	10-15, 41-43
X	KOZMA, Fruzsina et al., Contribution of endogenous carbon monoxide to regulation of diameter in resistance vessels, Am.J. Physiol., 1999, Vol.276, pages R1087 to 1094, full text, particularly, page R1087, Abstract	10-16
X	LANDRY, Donald W. et al., The ATP-sensitive K ⁺ channel mediates hypotension in endotoxemia and hypoxic lactic acidosis in dog, J.Clin.Invest. 1992, Vol.89, pages 2071 to 2074, full text, particularly, page 2071, Abstract	10-16, 41-43
X	JP 2001-507375 A (Takashi YONETANI), 05 June, 2001 (05.06.01), Full text; particularly, Claims 1 to 21; example 4 & WO 99/01146 A1	19-21, 25
X	JP 6-16693 A (Research Institute For Production Development), 25 January, 1994 (25.01.94), Full text; particularly, Claims 1 to 5 (Family: none)	22-24, 31
X	JP 11-512436 A (DUKE UNIVERSITY MEDICAL CENTER), 26 October, 1999 (26.10.99), Full text; particularly, Claims 30, 31 & WO 97/10265 A1	25-29
A	WO 03/000244 A1 (AVENTIS PHARMA DEUSCHLAND GMBH.), 03 January, 2003 (03.01.03), Full text; particularly, Claims 1 to 8 & US 2003/083385 A1	31-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009675

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 8, 9, 17, 18, 35-40
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 8, 9, 17, 18 and 35 to 40 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/JP2004/009675Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

With respect to claims 4-6:

Considering that the invention of claim 1 of this application "promoter of ATP release from red blood cells, comprising a substance capable of stabilizing the structure of hemoglobin in red blood cells in its T-state" is the specified invention, it appears that the matter common with the invention of claim 4 "pharmaceutical composition comprising a substance capable of stabilizing the structure of hemoglobin in red blood cells in its T-state" is "pharmaceutical composition comprising a substance capable of stabilizing the structure of hemoglobin in red blood cells in its T-state". However, since medical drugs capable of promoting ATP release from red blood cells, comprising carbon dioxide as an active ingredient are publicly known as described in the following literature, it does not appear that in view of comparison with the prior art, the novel main features of the two inventions are identical with each other.

Further, it does not appear that the two inventions possess common technical task having been left unresolved until the filing date of this application.

Therefore, the invention of claims 4-6 of this application does not constitute with the invention of claim 1-3 and 7 a group of inventions linked with each other so as to form a single general inventive concept.

With respect to claims 10-16:

It appears that the matter common to the invention of claim 10 of this application "inhibitor of ATP release from red blood cells, comprising a substance capable of stabilizing the structure of hemoglobin in red blood cells in its R-state" and the above specified invention is "controlling of ATP release through stabilization of the structure of hemoglobin in red blood cells". However, as mentioned above, this feature is publicly known.

Therefore, for the similar reason, the invention of claims 10-16 of this application does not constitute with the invention of claims 1-3 and 7 a group of inventions linked with each other so as to form a single general inventive concept.

With respect to claims 19-33:

It appears that the invention of claim 19 of this application "red blood cells wherein the structure of hemoglobin has been stabilized in its T-state" and the invention of claims 25-33 "pharmaceutical composition comprising such red blood cells" is common to the above specified invention in "stabilizing the structure of hemoglobin in red blood cells in its T-state". However, as mentioned above, this feature is publicly known. Therefore, for the similar reason, the invention of claims 19-33 of this application does not constitute with the invention of claims 1-3 and 7 a group of inventions linked with each other so as to form a single general inventive concept.

The same applies claims 22-24.

With respect to claims 34-38:

With respect to the invention of claim 34 of this application "method of ATP assay characterized by carrying out quantitative determination of ATP released from red blood cells with dependence on oxygen concentration", because of no limitation to use of an ATP release promoter according to the specified invention, it does not appear that the novel main features of this invention and the above specified invention are identical with each other. Further, it does not appear that the two

(continued to further extra sheet)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP2004/009675
--

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

(continuation from previous extra sheet)
inventions possess common technical task having been left unresolved until the filing date of this application.
Therefore, the invention of claims 34-38 of this application does not constitute with the invention of claim 1-3 and 7 a group of inventions linked with each other so as to form a single general inventive concept.

With respect to claims 41-43:
Because the contained active ingredients are different from each other, it appears that the invention of claim 41 of this application and the above specified invention are common to each other only in the use "controlling of ATP release from red blood cells". However, as mentioned above, this use is publicly known.

Therefore, as studied above, the invention of claims 41-43 of this application does not constitute with the invention of claim 1-3 and 7 a group of inventions linked with each other so as to form a single general inventive concept.

Reference: JAGGER, Justin E. et al, Role of erythrocyte in regulating local O₂ delivery mediated by hemoglobin oxygenation, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2001, Vol.280, ppH2833-2839

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl' A61K45/00, 31/195, 33/00, A61P9/08, 9/00, 9/10, 25/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl' A61K45/00, 31/195, 33/00, A61P9/08, 9/00, 9/10, 25/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2004年
日本国登録実用新案公報	1994-2004年
日本国実用新案登録公報	1996-2004年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPLUS(STN) MEDLINE(STN)
BIOSIS(STN) REGISTRY(STN)
EMBASE(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JAGGER, Justin E. et al, Role of erythrocyte in regulating local O ₂ delivery mediated by hemoglobin oxygenation, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2001, Vol. 280, ppH2833-H2839, 全文、特に第H2833頁Abstract, Fig. 2, Fig. 3	1-7, 10-15, 34
X	平田恭信, 高血圧とNO, 医学のあゆみ, 2003, Vol. 204, No. 9, pp607-610, 全文、特に第607頁Abstract	1-7

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 09. 2004

国際調査報告の発送日

12.10.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

小堀 麻子

4C 2938

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 8, 9, 17, 18, 35-40 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲8, 9, 17, 18, 35-40は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

別紙参照

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

C(続き) 関連すると認められる文献	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*		
X	FULLERTON, Davis A. et al, Adenosine is a selective pulmonary vasodilator in cardiac surgical patients, CHEST, 1996, Vol. 109, pp41-46, 全文, 特に第41頁Abstract	1-7
X	DIJI, A et al, The local effect of carbon dioxide on human blood vessels, Am. Heart J., 1960, Vol. 60, pp907-914, 全文, 特に第907頁	1-7
X	AGRAWAL B. et al, Acute effects of bezafibrate on blood pressure and renal haemodynamics in SHR and WKY rats, Nephrol. Dial. Transplant, 1998, Vol. 13, pp333-339, 全文, 特に第333頁Abstract	1-7
X	SPRAGUE, Randy S et al, Deformation-induced ATP release from red blood cells requires CFTR activity, American Journal of Physiology, 1998, Vol. 275, ppH1726-H1732, 全文, 特に第H1726頁Abstract,	10-15, 41-43
X	KOZMA, Fruzsina et al, Contribution of endogenous carbon monoxide to regulation of diameter in resistance vessels, Am. J. Physiol., 1999, Vol. 276, ppR1087-1094, 全文, 特に第R1087頁Abstract,	10-16
X	LANDRY, Donald W. et al, The ATP-sensitive K ⁺ channel mediates hypotension in endotoxemia and hypoxic lactic acidosis in dog, J. Clin. Invest. 1992, Vol. 89, pp2071-2074, 全文, 特に第2071頁Abstract	10-16, 41-43
X	JP 2001-507375 A(ヨネタニ タカシ)2001.06.05, 全文, 特に請求項1-21, 實施例4 & WO 99/01146 A1	19-21, 25
X	JP 6-16693 A(財団法人生産開発科学研究所)1994.01.25, 全文, 特に請求項1-5 (ファミリーなし)	22-24, 31
X	JP 11-512436 A(デューク ユニバーシティ メディカル センター)1999.10.26, 全文, 特に請求項30, 31 & WO 97/10265 A1	25-29
A	WO 03/000244 A1(AVENTIS PHARMA DEUSCHLAND GMBH)2003.01.03, 全文, 特に請求項1-8 & US 2003/083385 A1	31-33

請求の範囲4-6について

本願の請求の範囲1に係る発明「赤血球のヘモグロビンの構造をT-状態で安定化させる物質を含む、赤血球からのATP遊離促進剤」を特定発明と見ると、請求の範囲4に係る発明「赤血球のヘモグロビンの構造をT-状態で安定化させる物質を含む、医薬組成物」との共通部は「赤血球のヘモグロビンの構造をT-状態で安定化させる物質を含む医薬組成物」であると認められるが、下記文献に記載のとおり、二酸化炭素を有効成分とし、赤血球からのATPの遊離を促進する医薬は公知であるため、両者は先行技術との対比において新規な主要部が同一であるとは認められない。

また両者がこの出願時まで未解決であった技術上の共通の課題を有するとも認められない。

したがって、本願の請求の範囲4-6に係る発明は、請求の範囲1-3, 7に係る発明と、单一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には該当しない。

請求の範囲10-16について

本願の請求の範囲10に係る発明「赤血球のヘモグロビンの構造をR-状態で安定化させる物質を含む、赤血球からのATP遊離抑制剤」と上記特定発明との共通部は「赤血球のヘモグロビンの構造を安定化させ、ATP遊離を制御する」ことであると認められるが、上記のとおり当該構成は公知である。

したがって、同様の理由により、本願の請求の範囲10-16に係る発明は、請求の範囲1-3, 7に係る発明と单一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には該当しない。

請求の範囲19-33について

本願の請求の範囲19に係る発明「ヘモグロビンの構造がT-状態で安定化された赤血球」及び請求の範囲25-33に係るそれら赤血球を含む医薬組成物と上記特定発明は、「赤血球のヘモグロビンの構造をT状態で安定化させる」点で共通しているが、上記のとおり当該構成は公知であるため、同様の理由により、本願の請求の範囲19-33に係る発明は、請求の範囲1-3, 7に係る発明と单一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には該当しない。

そして、請求の範囲22-24についても同様である。

請求の範囲34-38について

本願の請求の範囲34に係る発明「赤血球から遊離されたATP量を酸素濃度依存性に定量することを特徴とするATPの測定方法」は、上記特定発明であるATP遊離促進剤を用いるものに特定されていないため、特定発明と新規な主要部が同一であるとは認められない。また、両者が本願出願日まで未解決であった共通の技術的課題を有するとも認められない。

したがって、本願の請求の範囲34-38に係る発明は、請求の範囲1-3, 7に係る発明と单一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には該当しない。

請求の範囲41-43について

本願の請求の範囲41に係る発明と上記特定発明は、含有する有効成分が相違しているため、用途である「赤血球からのATPの遊離を制御する」点でのみ共通していると認められるが、上記のとおり、当該用途は公知である。

したがって、先に検討したとおり、本願の請求の範囲41-43に係る発明は、請求の範囲1-3, 7に係る発明と单一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には該当しない。

文献：JAGGER, Justin E. et al, Role of erythrocyte in regulating local O₂ delivery mediated by hemoglobin oxygenation, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2001, Vol. 280, ppH2833-2839